

- Ссылка активна на 24.09.2018. [Abdulmanapova D. N., Chamsutdinov N. U. Bronchopulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – Modern problems of science and education.* 2013;(2). Available at: www.science-education.ru/108-8611. Accessed September 24, 2018. (In Russ.)].
- Morice A. H. Airway reflux as a cause of respiratory disease. *Breathe.* 2013;9(4):256-266. <https://doi.org/10.1183/20734735.000513>
 - Statman B. S. Is there really a link between asthma and reflux? 2017. Available at: www.clinicalcorrelations.org/2018/02/27/is-there-really-a-link-between-asthma-and-reflux/. Accessed November 29, 2018.
 - Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. 160 p. Available at: ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/. Accessed September 25, 2018.
 - Riscili B. P., Parsons J. P., Mastrorarde J. G. Treating silent reflux disease does not improve poorly controlled asthma. *Cleveland Clin. J. Med.* 2010;77(3):155-160. <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09111>
 - Yu L., Xu X., Chen Q., Liang S., Lv H., Qiu Z. Gastro-esophageal reflux induced cough with airway hyperresponsiveness. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014;7(3):728-735. Available at: www.ijcem.com/files/ijcem1401008.pdf. Accessed November 10, 2018.
 - Karbasi A., Ardestani M. E., Ghanei M., Harandi A. A. The association between reflux esophagitis and airway hyperactivity in patients with gastro-esophageal reflux. *J. Res. Med. Sci.* 2013;18(6):473-476. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818615/. Accessed November 14, 2018.
 - Clinical issues comorbidities. National Asthma Council Australia. 2015. Available at: www.asthmahandbook.org.au/uploads/575a504e7017c.pdf. Accessed November 15, 2018.
 - Ates F., Vaezi M. F. Insight into the relationship between gastroesophageal reflux disease and asthma. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014;10(11):729-736. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395714/. Accessed November 25, 2018.
 - Eugenia Y. Interplay between asthma and gastroesophageal reflux disease: A controversial issue. *Archives of asthma, allergy and immunology.* 2017;2:6-7. <https://doi.org/10.29328/journal.aaai.10010111>
 - Pomari C., Mauroner L., Paiano S., Assante L. R., Bertolaccini L. [et al.]. Bronchial reactivation and gastroesophageal reflux: is there a potential clinical correlation? *Annals of Translational Medicine.* 2016;4(16):304. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.40>
 - Emilsson Ó. I., Benediktsdóttir B., Ólafsson Í., Cook E., Júlíusson S. [et al.]. Respiratory symptoms, sleep-disordered breathing and biomarkers in nocturnal gastroesophageal reflux. *Respiratory Research.* 2016;17(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0448-y>
 - Agarwal A., Rishi J. P., Gupta A. N., Bhandari V. M. Histamine bronchoprovocation tests in subjects with gastro-oesophageal reflux disease. *The Journal of the Association of Physicians of India.* 1990;38:159-161. Available at: www.biomedsearch.com/nih/Histamine-bronchoprovocation-tests-in-subjects/2380136.html. Accessed October 28, 2018.
 - Amarasiri D. L., Pathmeswaran A., de Silva H. J., Ranasinha C. D. Response of the airways and autonomic nervous system to acid perfusion of the esophagus in patients with asthma: a laboratory study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2013;13(1):33. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-33>

Сведения об авторах:

Чамсутдинов Наби Умматович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии; тел.: 89604094661; e-mail: nauchdoc60@mail.ru

Тайгибова Айхали Гамидовна, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 89894445336; e-mail: aikhali@mail.ru

Масуев Кубатай Аскандарович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии; тел.: 89289616390; e-mail: kmasuev@mail.ru

Гусейнов Али Ажубович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии; тел.: 89280510350; e-mail: ajub@inbox.ru

© А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян, 2020
УДК 616.12-005.1-08:575.191
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15010>
ISSN – 2073-8137

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ МАЛЫХ АНОМАЛИЯХ СЕРДЦА

А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

GENETIC ASPECTS OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH MINOR HEART ANOMALIES

Yagoda A. V., Airapetian L. A.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

У 100 молодых людей (славян) с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), проживающих в Ставропольском крае, – 28 мужчин, 72 женщин (средний возраст 23,04±3,34 года) выявляли малые аномалии сердца – аневризму межпредсердной перегородки (АМПП), пролапс митрального клапана (ПМК), аномально расположенные хорды (АХ) и их сочетания методом ЭхоКГ («Vivid-7», Израиль). Изучали полиморфизмы генов системы гемостаза – факторов свёртывания крови (фибриногена, FGB:-455G/A; протромбина, FII:20210G/A; проакцелерина, FV:1691G/A; проконвертина, FVII:10976G/A;

фактора XIII A1:G/T), гена системы фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена 1 типа, PAI-1:-675 5G/4G), генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов (тромбоцитарного рецептора к коллагену, ITGA2:807C/T; тромбоцитарного рецептора фибриногена, ITGB-3 β :1565T/C), а также генов-регуляторов обмена гомоцистеина (ферментов-регуляторов метиленetetрагидрофолатредуктазы – MTHFR:677C/T и MTHFR:1298A/C; B₁₂-зависимой метионин-синтазы – MTR:2756A/G; метионин-синтазы-редуктазы – MTRR:66A/G). Всего изучены полиморфизмы 12 генов. Доказано наличие ассоциации АМПП с аллелем А и генотипами А/А и G/A гена FV:1691G/A (проакцелерина) и с генотипом T/T гена FXIII A1:G/T (фибрин-стабилизирующего фактора). В группе ПМК и при наличии изолированных APX определялись высокая частота встречаемости гетерозиготных полиморфизмов генов ITGA2- α 2:807C/T и ITGB-3 β :1565T/C, контролирующих тромбоцитарные рецепторы к коллагену и фибриногену и снижение суммарной частоты их «нейтральных» аллелей. При увеличении тяжести митральной регургитации установлено повышение частоты полиморфизмов гена FII:20210G/A (протромбина) и уменьшение полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов. В группе APX встречаемость патологической гомозиготы (4G/4G) гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) превышала таковую у пациентов без MAC. В большинстве случаев MAC определялась более редкая, чем у пациентов с отсутствием MAC, встречаемость полиморфизмов генов метаболизма гомоцистеина.

Ключевые слова: малые аномалии сердца, тромбофилия, гены

In 100 young people (Slavs) with connective tissue dysplasia (CTD) – inhabitants of the Stavropol Territory (28 men, average age 23.04 \pm 3.34 years), small heart abnormalities – atrial septal aneurysms (ASA), mitral valve prolapse (MVP), abnormally located chords (ALC) and their combinations were revealed by echocardiography (Vivid-7, Israel). The polymorphisms of 12 genes were studied: hemostasis system genes – blood coagulation factors (fibrinogen, FGB:-455G/A; prothrombin, FII:20210G/A; proaccelerin, FV:1691G/A; proconverin, FVII:10976G/A; factor XIII A1:G/T), gene of the fibrinolysis system (type 1 plasminogen activator inhibitor, PAI-1:-675 5G/4G), platelet receptor glycoprotein genes (platelet receptor for collagen, ITGA2:807C/T; platelet fibrinogen receptor-3: 1565B, ITG65 C), as well as regulatory genes for homocysteine metabolism (methylenetetrahydrofolate reductase enzymes – MTHFR:677C/T and MTHFR:1298A/C; B₁₂-dependent methionin-synthase – MTR:2756A/G; methionine synthase reductase – MTRR:66A/G). The association of ASA with the A allele and the A/A and G/A genotypes of the FV:1691G/A gene (pro-accelerlin) and the T/T genotype of the FXIII A1:G/T gene (fibrin-stabilizing factor) has been proven. In the MVP group and in the presence of isolated ALC, a high frequency of occurrence of heterozygous polymorphisms of the ITGA2- α 2: 807C/T and ITGB-3 β : 1565B, ITG65 C) genes, that control platelet receptors for collagen and fibrinogen, and a decrease in the total frequency of «neutral» alleles were determined. With an increase in the severity of mitral regurgitation, an increase in the frequency of polymorphisms of the FII gene: 20210G/A (prothrombin) and a decrease in the polymorphisms of platelet receptor genes were found. In the ALC group, the incidence of pathological homozygous (4G/4G) plasminogen activator inhibitor gene type 1 (PAI-1) exceeded that in patients without SHA. In MAS, the occurrence of polymorphisms of homocysteine metabolism genes was less frequent than in patients without MAS.

Keywords: heart anomalies, thrombophilia, genes

Для цитирования: Ягода А. В., Айрапетян Л. А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ МАЛЫХ АНОМАЛИЯХ СЕРДЦА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):46-52. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15010>

For citation: Yagoda A. V., Airapetian L. A. GENETIC ASPECTS OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH MINOR HEART ANOMALIES. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):46-52. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15010> (In Russ.)

АДФ – аденозиндифосфат
АМПП – аневризма межпредсердной перегородки
APX – аномально расположенные хорды
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТ – дисплазия соединительной ткани

MAC – малые аномалии сердца
MP – митральная регургитация
ОШ – отношение шансов
ПМК – пролапс митрального клапана
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Разнообразие клинических симптомов и синдромов у больных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) связано с повсеместным присутствием соединительной ткани во всех органах человека, в том числе сосудах, сердце. Симптомы, связанные с нарушениями в системе гемостаза, являются одними из наиболее важных клинических признаков патологии.

Изучение гемостаза при ДСТ позволило выделить тромботическую и геморрагическую мезенхимальные дисплазии [1, 2].

Геморрагические проявления характеризуются у больных ДСТ разной степенью выраженности и различной локализацией. Часто геморрагии возникают в молодом возрасте и большей частью проявляются умеренной кровоточивостью, хотя встречаются субарахноидальные кровотечения и кровоизлияния в сетчатку глаза. Гематомезенхимальные дисплазии рассматриваются как частное проявление ДСТ, протекающее с изменением показателей свёртывающей системы крови, но не соответствующее признакам конкретных геморрагических диатезов [3].

Геморрагии описаны при многих наследственных синдромах патологии соединительной ткани: синдромы Элерса – Данло, Марфана, Рандю – Вебера – Ослера и других. Однако признаки несостоятельности свёртывающей системы крови (как лабораторные, так и клинические) чаще всего сопутствуют случаям с недифференцированными формами ДСТ [3, 4]. Так, у взрослых и детей с аномально расположенными хордами (APX) и пролапсом митрального клапана (ПМК) установлено достоверно более частое выявление геморрагического синдрома по сравнению со здоровыми. Симптомы выраженных геморрагий определялись у 4 % пациентов с изолированными APX и у 15 % – при их сочетании с ПМК [5]. По числу сочетанных нарушений разных звеньев гемостаза первое место занимал ПМК (53,3 %), затем следовали нефроптоз (31,6 %) и синдром гипермобильности суставов (30,4 %). В целом частота сочетания мезенхимальных дисплазий с геморрагическим синдромом достигает 80 %.

Наряду с геморрагическими выделяют тромботические мезенхимальные дисплазии как самостоятельную форму тромбофилии, отмечая частое сочетание

последних с другими тромбофилиями [1]. Этот вид дисплазии проявляется тромбозами глубоких вен конечностей, эмболией легочной артерии, мезентериальных, почечных, мозговых и сонных артерий. Нередко тромбозы возникали у молодых пациентов – в возрасте до 40 лет, и более чем в половине случаев родственники больных также имели склонность к тромбозам, что, естественно, наводило на размышления о генетической подоплёке этих нарушений [1, 3]. В отношении доказанности взаимосвязи тромбофилитических дисплазий с ДСТ лидирующие позиции принадлежат пролапсу митрального клапана – как, вероятно, наиболее изученной форме висцеральной патологии. Сосудистые катастрофы у больных с первичным ПМК чаще регистрировались при миксоматозе клапанных створок, тяжёлой митральной регургитации и при наличии осложнений [6].

У больных ДСТ с рецидивирующими тромбозами обнаружено повышение спонтанной и индуцированной адреналином, АДФ и коллагеном агрегации тромбоцитов. В половине случаев при этом выявлена резистентность фактора Va к активированному протеину C (лейденская мутация), а также сочетание гипергомоцистеинемии с резистентностью фактора Va к активированному протеину C [1, 7].

Важным фактором возникновения тромбозов при мезенхимальных дисплазиях является свойственная ДСТ эндотелиальная дисфункция и сниженная тромбозорезистентность эндотелия в виде роста синтеза таких протромбогенных факторов, как ингибитор активатора плазминогена, эндотелин, фактор Виллебранда, тромбоспан [8].

В последние годы при оценке предрасположенности больных с разнообразной патологией к возникновению тромботических осложнений либо склонности к повышенной кровоточивости проводится изучение полиморфизмов генов системы гемостаза. Особый интерес представляет выявление случаев врождённой тромбофилии, возникающей в результате молекулярных дефектов в системе свёртывания крови или в процессах его ингибирования [9, 10]. В развитии некоторых патологических состояний, как полагают, имеет большее значение общее количество мутаций (в том числе гомозиготных), чем специфическое вовлечение отдельных генов [11].

Наличие у больных ДСТ системных нарушений свёртывания крови, направленность которых различна, а тяжесть может определяться степенью дефекта соединительной ткани, присутствие аномалий в генах, контролирующих функции соединительной ткани, а также семейный характер коагуляционных нарушений допускают возможность наличия генетических нарушений в системе гемостаза. Между тем генетические полиморфизмы плазменного, тромбоцитарного гемостаза и фолатного цикла у больных с малыми аномалиями сердца ранее не изучались, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Материал и методы. Обследовано 100 молодых лиц (славян) с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Ставропольском крае – 28 мужчин, 72 женщины, средний возраст $23,04 \pm 3,34$ лет. Отягощённый семейный анамнез по геморрагическому синдрому составил 4 %, по тромбозам 11 %, в том числе 7 % отнесены к случаям ТЭЛА.

У всех обследованных проводили поиск внешних стигм дисэмбриогенеза. Из висцеральных признаков изучали структурные аномалии сердца, которые (изолированно либо в сочетании) встретились у 76 (76 %) больных. Наличие изолированного ПМК было выявлено у 36 пациентов, в том числе у 6 – с наличием миксоматозной дегенерации. Митральная регургитация (MP) 0–1 степени установлена у 4 пациентов, 1 сте-

пени – у 21 и MP 1–2 степени – у 11. Изолированные APX обнаруживались в 16 случаях. Сочетание ПМК и APX наблюдалось у 15 пациентов, наличие аневризмы межпредсердной перегородки (АМПП) в сочетании с другими сердечными микроаномалиями – у 9, в том числе в комбинации с ПМК – у 3 пациентов.

Оценку признаков проводили на основании данных эхокардиографии («Vivid-7», Израиль).

Для целей генетического тестирования выделяли ДНК из стабилизированной венозной крови согласно инструкции к набору реагентов. Определяли полиморфизмы генов системы гемостаза – факторов свёртывания крови (фибриногена, FGB:-455G/A; протромбина, FII:20210G/A; проакцелерина, FV:1691G/A; проконвертина, FVII:10976G/A; фактора XIII A1:G/T), гена системы фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена 1 типа, PAI-1:-675 5G/4G), генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов (тромбоцитарного рецептора к коллагену, ITGA2:807C/T; тромбоцитарного рецептора фибриногена, ITGB-3 β :1565T/C), а также генов регуляторов обмена гомоцистеина – фолатного цикла (ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR:677C/T, MTHFR:1298A/C; В₁₂-зависимой метионин-синтазы – MTR:2756A/G; метионин-синтазы-редуктазы – MTRR:66A/G). Всего изучены полиморфизмы 12 генов.

Генотипирование полиморфизмов осуществляли методом полимеразной цепной реакции согласно инструкции к тест-системе «КардиоГенетикаТромбофилия» (ДНК-технология, Россия). Детекцию и учёт результатов амплификации проводили с оценкой результатов в режиме «реального времени» и анализом кривых плавления при помощи real-time амплификатора «ДТ-96» (ДНК-технология, Россия).

Статистическая значимость различий в частоте появления качественных признаков в группах оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при величине $p < 0,05$. Для количественной оценки связи качественных признаков проводили расчет отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (ДИ). Оценивали частоту (в абсолютных числах и процентах) встречаемости генетических полиморфизмов (в том числе гетеро- и гомозигот) в группах с наличием и отсутствием признака либо в сопоставлении с данными у пациентов без сердечных микроаномалий. Аналогичные сопоставления проводились в группах комбинаций генов с коагуляционной направленностью полиморфизмов (FGB:-455G/A+FII:20210G/A+FV:1691G/A+PAI-1:-6755G/4G), с направленностью эффектов в виде коагулопротекции, не исключающей в определённых условиях повышенную кровоточивость (FVII:10976G/A+FXIII A1:G/T), с повышением агрегации тромбоцитов (ITGA2- α 2:807C/T+ITGB-3 β :1565T/C), с возможностью гиперкоагуляции в результате полиморфизмов генов фолатного цикла (MTHFR:677C/T+MTHFR:1298A/C+MTR:2756A/G+MTRR:66A/G).

Результаты и обсуждение. Изучение полиморфизма генов тромбофилии при наиболее распространённых сердечных микроаномалиях выявило ряд мутаций, характеризующих возможные нарушения функционирования некоторых факторов гемостаза.

Наибольшее количество достоверных ассоциаций с генетическими полиморфизмами установлено для комбинаций малых аномалий сердца (МАС), включающих АМПП. Так, сочетание аномалий, включающее ПМК и АМПП имело достоверную ассоциацию с геном FV:1691G/A – генотипами AA, GA ($p=0,008$) и аллелем A ($p=0,009$). Полиморфизм гена F XIII A1:G/T (генотип T/T) чаще встречался ($p=0,003$) в подгруппах пациентов с ДСТ, имеющих аневризму межпредсердной перегородки, сочетание АМПП и APX, сочетание АМПП

с ПМК и APX, а также в целом в группе АМПП при её комбинациях с другими аномалиями сердца (табл. 1).

Сравнительный анализ частоты встречаемости изучаемых генов в группах миксоматозного и немиксоматозного ПМК показал отсутствие достоверных различий.

Таблица 1
Ассоциация полиморфизма генов фактора V и фактора XIII с сердечными микроаномалиями

Ген	Ал-лель/гено-тип	ПМК+АМПП % (n)		ОШ	95 % ДИ	p
		1-я группа (n=97)	2-я группа (n=3)			
FV:1691 G/A	G	98,0 % (191)	83,0 % (5)	0,08	0,01-0,89	0,009
	A	2,0 % (3)	17,0 % (1)	12,73	1,12-144,81	0,009
	GG	96,9 % (94)	66,7 % (2)	0,06	0,00-0,91	0,008
	GA	3,1 % (3)	33,3 % (1)	15,67	1,09-224,32	0,008
	AA	0 % (0)	0 % (0)			
АМПП + другие MAC % (n)						
		1-я группа (n=91)	2-я группа (n=9)			
FXIII A1:G/T	G	76,0 % (138)	56,0 % (10)	0,4	0,15-1,07	0,061
	T	24,0 % (44)	44,0 % (8)	2,51	0,93-6,75	0,061
	GG	57,1 % (52)	44,4 % (4)	0,12	0,02-0,61	0,003
	GT	37,4 % (34)	22,2 % (2)			
	TT	5,5 % (5)	33,3 % (3)	8,6	1,65-44,93	0,003

Примечание: 1-я группа – отсутствие комбинации MAC, 2-я группа – наличие комбинации MAC.

Сравнение частоты встречаемости полиморфизмов у пациентов с АМПП, сочетающейся с другими MAC, и у пациентов с ДСТ, но без сердечных микроаномалий показало в первой группе меньшее количество (66,7 %) полиморфизмов метионин-синтазы-редуктазы – MTRR:66A/G по сравнению с группой без MAC (95,8 %, p<0,02).

В группе пациентов с ПМК (n=36) достоверно чаще (p<0,022), чем у пациентов без MAC (n=24), встречался полиморфизм гена ITGA2:807C/T и реже – полиморфизмы MTR:2756A/G и MTRR:66A/G (p_{1,2}<0,04). При дисплазии соединительной ткани с миксоматозным ПМК наблюдалась аналогичная направленность сдвигов MTRR:66A/G (p<0,03) и ITGA2:807C/T (p>0,1).

У пациентов с ПМК частота встречаемости полиморфизмов в комбинации генов (ITGA2-α2:807C/T+ITGB-3β:1565T/C), контролирующих тромбоцитарные рецепторы к коллагену и фибриногену (65,3 %), была достоверно выше (p<0,002), чем при ДСТ без малых аномалий сердца (37,5 %), а частота полиморфизмов четырёх изучаемых генов фолатного цикла (47,9 %) была более редкой при ПМК, чем у пациентов без MAC (60,4 %) (p<0,05). Присутствие полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов при миксоматозном пролапсе митрального клапана в сравнении с группой ДСТ без сердечных микроаномалий было несколько более частым, хотя статистически не значимым (66,7 % и 37,5 %; p=0,068).

При ПМК с митральной регургитацией 1–2 степени установлена более частая встречаемость полиморфизмов гена протромбина (FII:20210G/A; p=0,04) и сравнительно более редкая частота полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов, чем в случаях митрального пролапса с регургитацией 0–1/1 степени (p=0,046).

Анализ распространённости отдельных генотипов генов системы гемостаза в группе пациентов с ПМК по сравнению с пациентами без MAC показал более высокое при наличии митрального пролапса количество случаев гетерозиготного носительства (G/A) в гене фибриногена. В гене тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2-α2:807C/T интегрин) количество нормальных гомозигот (C/C) было ниже, а количество гетерозигот (C/T) – выше при наличии ПМК. В группе ПМК наблюдалось сравнительно более частое носительство нормальных гомозигот (A/A) гена MTR:2756A/G и нормальных гомозигот (A/A) гена MTRR:66A/G (табл. 2).

Таблица 2

Распространённость генетических полиморфизмов у пациентов с ПМК и без MAC (n %)

Ген	ПМК (n=36)			Без MAC (n=24)			p		
	Норма (1)	Гетерозиготы (2)	Гомозиготы (3)	Норма (4)	Гетерозиготы (5)	Гомозиготы (6)	1-4	2-5	3-6
FGB: -455 G/A	16 (44,4 %)	19 (52,8 %)	1 (2,8 %)	15 (62,5 %)	6 (25,0 %)	3 (12,5 %)	0,197	0,038	0,292
FII: 20210 G/A	32 (88,9 %)	4 (11,1 %)	0 (0 %)	24 (100,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,142	0,142	1,000
FV: 1691 G/A	35 (97,2 %)	1 (2,8 %)	0 (0 %)	22 (91,7 %)	2 (8,3 %)	0 (0 %)	0,558	0,558	1,000
FVII: 10976 G/A	27 (75,0 %)	9 (25,0 %)	0 (0 %)	18 (75,0 %)	6 (25,0 %)	0 (0 %)	0,000	0,000	1,000
FXIII A1: G/T	24 (66,6 %)	11 (30,6 %)	1 (2,8 %)	12 (50,0 %)	10 (41,7 %)	2 (8,3 %)	0,282	0,418	0,558
ITGA2-α2:807 C/T	7 (19,4 %)	23 (63,9 %)	6 (16,7 %)	12 (50,0 %)	7 (29,2 %)	5 (20,8 %)	0,022	0,017	0,741
ITGB-3β:1565 T/C	23 (63,9 %)	12 (33,3 %)	1 (2,8 %)	18 (75,0 %)	5 (20,8 %)	1 (4,2 %)	0,409	0,385	1,000
PAI-1:-675 5G/4G	6 (16,7 %)	17 (47,2 %)	13 (36,1 %)	5 (20,8 %)	15 (62,5 %)	4 (16,7 %)	0,741	0,297	0,146
MTHFR: 677C/T	13 (36,1 %)	21 (58,3 %)	2 (5,6 %)	11 (45,8 %)	10 (41,7 %)	3 (12,5 %)	0,591	0,292	0,380
MTHFR: 1298A/C	23 (63,9 %)	12 (33,3 %)	1 (2,8 %)	12 (50,0 %)	8 (33,3 %)	4 (16,7 %)	0,301	1,000	0,147
MTR: 2756 A/G	30 (83,3 %)	6 (16,7 %)	0 (0 %)	14 (58,3 %)	9 (37,5 %)	1 (4,2 %)	0,041	0,126	0,400
MTRR: 66A/G	9 (25,0 %)	14 (38,9 %)	13 (36,1 %)	1 (4,2 %)	16 (66,7 %)	7 (29,1 %)	0,040	0,064	0,576

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверные различия.

У этих же пациентов с ПМК комбинация генов тромбоцитарных рецепторов (ITGA2- α 2:807C/T+ITGB-3 β :1565T/C) показала в сумме более высокую частоту

гетерозиготных полиморфизмов при сниженной суммарной частоте «нейтральных» аллелей (табл. 3).

Таблица 3

Распространенность генетических полиморфизмов у пациентов с ПМК и без MAC в различных комбинациях генов тромбофилии (n %)

№ группы	Комбинации генов	ПМК (n=36)			Без MAC (n=24)			p		
		Норма (1)	Гетерозиготы (2)	Гомозиготы (3)	Норма (4)	Гетерозиготы (5)	Гомозиготы (6)	1-4	2-5	3-6
1	FGB:-455G/A + FII:20210G/A + FV: 1691G/A + PAI-1:-675 5G/4G	89 (61,8 %) (n=144)	41 (28,5 %) (n=144)	14 (9,7 %) (n=144)	66 (68,8 %) (n=96)	23 (23,9 %) (n=96)	7 (7,3 %) (n=96)	0,335	0,460	0,642
2	FVII: 10976G/A + FXIII A1:G/T	51 (70,8 %) (n=72)	20 (27,8 %) (n=72)	1 (1,4 %) (n=72)	30 (62,5 %) (n=48)	16 (33,3 %) (n=48)	2 (4,2 %) (n=48)	0,427	0,546	0,563
3	ITGA2- α 2:807C/T + ITGB-3 β :1565 T/C	25 (34,7 %) (n=72)	40 (55,6 %) (n=72)	7 (9,7 %) (n=72)	30 (62,5 %) (n=48)	12 (25,0 %) (n=48)	6 (12,5 %) (n=48)	0,004	0,001	0,766
4	MTHFR:677C/T + MTHFR:1298A/C + MTR:2756A/G + MTRR:66A/G	75 (52,1 %) (n=144)	53 (36,8 %) (n=144)	16 (11,1 %) (n=144)	38 (39,6 %) (n=96)	43 (44,8 %) (n=96)	15 (15,6 %) (n=96)	0,065	0,228	0,330

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверные различия.

Наличие изолированных APX сопровождалось у пациентов с ДСТ более высокой частотой (93,8 %) полиморфизмов гена ITGA2- α 2:807C/T, чем в группе без малых аномалий сердца (50 %), и соответственно сравнительно более частой суммарной встречаемостью полиморфизмов обоих генов тромбоцитарных рецепторов (ITGA2- α 2:807C/T+ITGB-3 β :1565T/C). Кроме того, в группе APX по сравнению с группой без MAC наблюдалось сниженное количество нормальных гомозигот (С/С) в гене ITGA2- α 2:807C/T ($p < 0,003$) при более высоком количестве гетерозигот (С/Т) как в гене тромбоцитарного рецептора к коллагену (87,5 % и 29,2 % соответственно; $p = 0,0003$), так и по сумме полиморфизмов обоих изучаемых тромбоцитарных рецепторов (56,3 % и 25,0 %; $p = 0,005$).

У пациентов с APX встречаемость патологической гомозиготы (4G/4G) гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) превышала таковую в группе без малых аномалий сердца (50,0 % и 16,7 %; $p = 0,024$).

Группа пациентов с комбинацией ПМК и APX характеризовалась, в отличие от группы без MAC, более редкой встречаемостью полиморфизмов в одном из генов фолатного обмена – MTRR:66A/G (73,3 % против 95,8 %; $p < 0,04$), причём это уменьшение было связано преимущественно с низким (20,0 % при ПМК+APX и 66,7 % в группе без MAC; $p = 0,004$) количеством гетерозигот (A/G) при в целом более частой встречаемости нормальных гомозигот (A/A) в случаях сочетания ПМК и APX ($p < 0,04$).

Выявленные у больных ДСТ с сердечными микроаномалиями изменения генов наследственной тромбофилии отчасти проясняют ситуацию неопределённости с многократно описываемыми ранее случаями склонности этих пациентов к развитию тромбоэмболических осложнений и их наследственным генезом.

Ассоциация аневризмы межпредсердной перегородки с генотипами AA, GA гена FV:1691G/A, определяющими один из часто встречающихся наследственных дефектов, приводящих к тромбофилии – резистентность к активированному протеину С, нарушению деградации фактора Va, увеличению скорости образования тромбина [12], может лежать в основе не-

которых из связанных с этой сердечной аномалией тромбоцитарных осложнений. Направленность другой ассоциации АМПП (изолированной или в комбинации ПМК+APX) с полиморфизмом гена F XIII A1: G/T, в частности генотипом Т/Т (гомозиготой), как и сравнительное уменьшение в группе пациентов с АМПП частоты встречаемости полиморфизмов гена MTRR:66A/G, носит противоположный характер: мутации в гене XIII фактора свёртывания (фибрин-стабилизирующего фактора) относятся к разряду мутаций «потери функции гена» [13], а уменьшение случаев полиморфизма MTRR:66A/G, одного из генов фолатного цикла, снижает частоту выявления гипергомоцистеинемии, что в целом имеет протективный характер в отношении развития тромбозов при АМПП и даже определяет возможность повышения кровоточивости за счёт мутаций в гене фактора XIII.

У пациентов, имеющих пролапс митрального клапана, в том числе миксоматозный, была обнаружена более частая, чем в группе с отсутствием MAC, встречаемость полиморфизмов генов, контролируемых функциями тромбоцитарных рецепторов – ITGA2- α 2:807C/T и ITGB-3 β :1565T/C (мутаций «усиления функции гена»), причём заметно выше было количество гетерозиготных полиморфизмов комбинации генов обоих тромбоцитарных рецепторов и отдельно – гена ITGA2- α 2:807C/T. Частота встречаемости полиморфизмов комбинации генов фолатного обмена была при ПМК меньшей, чем в случаях без MAC: чаще встречались нормальные гомозиготы и заметно реже – патологические гетерозиготные полиморфизмы, что в целом служит ограничению протромботических эффектов гипергомоцистеинемии, прокоагулянтного потенциала эндотелиальных клеток и резистентности к активированному протеину С [14, 15].

Клиническая трактовка этих генетических коллизий при ПМК может быть представлена следующим образом: один из механизмов формирования гиперкоагуляционных сдвигов скорее всего реализуется через генетически детерминированные нарушения функции тромбоцитарных рецепторов, в том числе к коллагену и фибриногену. Второй путь, определяю-

ший повышение свёртывания крови и возможность развития тромботических осложнений, включает полиморфизм гена фибриногена (FGB: -455G/A), для которого при ПМК было доказано сравнительно более высокое количество случаев гетерозиготного носительства (G/A).

Увеличение у пациентов с ПМК тяжести митральной регургитации (по крайней мере до 2 степени) сочетается с более частым, чем при МР 0–1/1 степени ($p=0,04$), присутствием полиморфизмов гена протромбина (FII:20210G/A), повышенное образование которого, как известно, увеличивает частоту артериальных и венозных тромбозов за счёт гиперпродукции фибрина, повышения агрегации тромбоцитов – особенно у курящих пациентов.

Изолированные APX сопровождаются общими с ПМК нарушенными полиморфизмами в генах интегринов – ITGA2- α 2:807C/T и ITGB-3 β :1565T/C, которые играют центральную роль в патогенезе острого тромбоза за счёт повышения в случаях мутаций плотности соответствующих рецепторов на поверхности тромбоцитов и усиления адгезии последних к эндотелию, особенно у носителей аллеля T ITGA2- α 2:807C/T [16]. Вместе с тем наличие у пациентов с APX более высокой (по сравнению со случаями без MAC) встречаемости патологической гомозиготы (4G/4G) – аллеля -6754G гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) может способствовать развитию венозных и артериальных тромбозов, инфаркта миокарда [17], многих осложнений беременности – бесплодия, ранних преэмбриональных и эмбриональных потерь,

гестозов и неудач ЭКО [12]. Этот факт следует учитывать при сочетании указанных нарушений с фактом присутствия APX как малой сердечной аномалии.

Полученные результаты могут иметь прогностическое значение и использоваться для профилактики тромбгеморрагических осложнений.

Выводы

1. Доказано наличие ассоциации АМПП с аллелем А, генотипами А/А и G/A гена FV:1691G/A (проакцелерина) и с генотипом Т/Т гена FXIIIА1:G/T (фибрин-стабилизирующего фактора).

2. В группе ПМК и при наличии изолированных APX определена высокая частота встречаемости гетерозиготных полиморфизмов генов ITGA2- α 2:807C/T и ITGB-3 β :1565T/C, контролирующих тромбоцитарные рецепторы к коллагену и фибриногену, и снижение суммарной частоты «нейтральных» аллелей. Увеличение тяжести митральной регургитации при ПМК сопровождается повышением частоты полиморфизмов гена FII:20210G/A (протромбина) и уменьшением встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов.

3. В группе APX встречаемость патологической гомозиготы (4G/4G) гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) превышает таковую у пациентов без MAC. В большинстве случаев малых аномалий сердца определена более редкая, чем в их отсутствии, встречаемость полиморфизмов генов метаболизма гомоцистеина.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Суханова Г. А., Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф., Мамаев А. Н., Цыпкина Л. П. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. *Гематология и трансфузиология*. 2003;6:13-14. [Sukhanova G. A., Barkagan Z. S., Kotovshchikova Ye. F., Mamaev A. N., Cyvkina L. P. Thrombotic mesenchymal dysplasia and their relationship with other thrombophilia. *Gematologiya i transfuziologiya*. – *Hematology and Transfusiology*. 2003;6:13-14. (In Russ.)].
2. Гладких Н. Н., Ягода А. В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани. *Гематология и трансфузиология*. 2007;52(3):42-47. [Gladkikh N. N., Yagoda A. V. Clinical and pathogenetic aspects of changes in the hemostatic system with congenital connective tissue dysplasia. *Gematologiya i transfuziologiya*. – *Hematology and Transfusiology*. 2007;52(3):42-47. (In Russ.)].
3. Баркаган З. С., Суханова Г. А., Буевич Е. И., Белых В. И. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: основные нарушения в системе гемостаза и принципы их коррекции. *Консилиум*. 2000;16(6):6-11. [Barkagan Z. S., Sukhanova G. A., Buyevich Ye. I., Belyh V. I. Hemorrhagic mesenchymal dysplasia: the main disorders in the hemostatic system and the principles of their correction. *Konsilium*. – *Consultation*. 2000;16(6):6-11. (In Russ.)].
4. Котовщикова Е. Ф. Диагностика и коррекция нарушений функции тромбоцитов у больных с тромбозом мезенхимальной дисплазии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1998. [Kotovshchikova Ye. F. Diagnosis and correction of platelet dysfunction in patients with thrombophilia of various origins and hemophilia with mesenchymal dysplasia syndrome : abstract. dis. ... cand. med. sciences. Barnaul, 1998. (In Russ.)].
5. Домницкая Т. М. Аномально расположенные хорды сердца. М.: ИД Медпрактика-М, 2008. [Domnitskaya T. M. Abnormally located chords of the heart. M.: Publishing House Medical practice, 2008. (In Russ.)].
6. Рудой А. С., Бова А.А., Нехайчик Т. А. Генетические аортотопатии и структурные аномалии сердца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Rudoy A. S., Bova A. A., Nekhaychik T. A. Genetic aortopathies and the heart structural anomalies. M.: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.)].

7. Chaturvedi S., Dzieczkowski J. Multiple hemostatic abnormalities in young adults with activated protein C resistance and cerebral ischemia. *J. Neurol. Sci*. 1998;159(2):209-212. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)001671](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)001671)
8. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Тромбоксан-простацлиновый баланс и агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с малыми аномалиями сердца. *Терапевтический архив*. 2010;82(9):49-53. [Yagoda A. V., Gladkikh N. N. Thromboxane-prostacyclin balance and platelet aggregability in patients with minor heart anomalies. *Terapevticheskij arhiv*. – *Therapeutic archive*. 2010;82(9):49-53. (In Russ.)].
9. Kaiser R., Li Y., Chang M., Catanese J., Begovich A. B. [et al.]. Genetic risk factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J. Rheum*. 2012;39(8):1603-1610. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111451>
10. Fay W. P. Homocysteine and thrombosis: guilt by association? *Blood*. 2012;119(13):2977-2978. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-401513>
11. Coulan C. B., Jeyendran R. S., Fishel L. A., Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am. J. Reproduct. Immun*. 2006;(55):360-368. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00376.x>
12. Lane D. A., Grant P. G. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*. 2000;95(5):1517-1532.
13. Астракова К. С., Шахтшнейдер Е. В., Иванощук Д. Е., Орлов П. С., Рагино Ю. И., Воевода М. И. Ассоциация полиморфизма гена PCSK9 с показателями липидного профиля в Российской популяции. *Атеросклероз*. 2016;2:18-24. [Astrakova K. S., Shakhshneyder Ye. V., Ivanoshchuk D. E., Orlov P. S., Ragino Yu. I., Voevoda M. I. Association of PCSK9 gene polymorphism with lipid profile in the Russian population. *Atherosclerosis*. 2016;2:18-24. (In Russ.)]. <https://rucont.ru/efd/411307>
14. Undas A., Williams E. B., Butenas S., Orfeo T., Mann K. G. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C. *J. Biol. Chem*. 2001;276:4389-4397.
15. Khan S., Dickerman J. D. Hereditary thrombophilia. *Thromb. J*. 2006;4:234-236. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-4-15>

16. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В. С. Баранова. СПб.: Н-Л, 2009. [A genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. Ed. V. S. Baranova. St. Petersburg: NL, 2009. (In Russ.)].
17. Margaglione M., Cappuci G., Colaizzo D., Giuliani N., Vecchione G. [et al.]. The PAI-1 Gene Locus 4G/5G Polymorphism Is Associated With a Family History of Coronary Artery Disease. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1998;18:152-156. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.18.2.152>

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии;
тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Айрапетян Лидия Артуровна, врач-кардиолог, соискатель кафедры;
тел.: 89097735908; e-mail: lidia13011991@gmail.com

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.34

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15011>

ISSN – 2073-8137

ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЕЕ АССОЦИАЦИЯ С ПОЛИПАМИ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М. А. Осадчук¹, А. А. Свистунов¹, А. М. Золотовицкая¹, В. А. Решетников¹,
В. В. Козлов¹, Е. Д. Миронова¹, М. М. Осадчук², Е. С. Огибенина¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

² Городская поликлиника № 52, Москва, Российская Федерация

DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON AND ITS ASSOCIATION WITH POLYPS AND COLORECTAL CANCER: A CLINICAL, INSTRUMENTAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL STUDY

Osadchuk M. A.¹, Svistunov A. A.¹, Zolotovickaya A. M.¹, Reshetnikov V. A.¹,
Kozlov V. V.¹, Mironova E. D.¹, Osadchuk M. M.², Ogibeniina E. S.¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

² City Polyclinic № 52, Moscow, Russian Federation

В последние годы вызывает интерес разработка ранних прогностических критериев течения дивертикулярной болезни толстой кишки (ДБТК) на основе показателей пролиферации, таких как Kisspeptin1 (KISS1), p53, хромогранин-А (CgA). Целью исследования являлось определение роли клинико-эндоскопических и иммуноморфологических показателей у больных с ДБТК и при сочетании с аденоматозными полипами кишечника (АПК) и колоректальным раком (КР). Обследовано 190 больных с ДБТК (120) в сочетании с КР (15) и АПК (55) и 28 здоровых человек. Экспрессия p53 в группе ДБТК с КР была выше средних значений в группе здоровых (0,34 и 0,16). Экспрессия рецептора KISS1 (KISS1R) у лиц с ДБТК в сочетании с АПК показала снижение, а у больных с КР – полностью отсутствовала. Экспрессия CgA увеличивалась у больных с ДБТК и достигала максимальных значений при КР. Таким образом, ДБТК и ее сочетание с АПК и КР имеют как общие патогенетические механизмы, так и различия по иммуноморфологическим показателям, количеству нейроэндокринных клеток слизистой оболочки желудка, секретирующих KISS1R, p53 и CgA.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, kisspeptin1 (KISS1), p53, хромогранин-А (CgA)

Presently the development of early prognostic criteria for the course of diverticular colon disease (DCD) based on proliferation indicators such as Kisspeptin1 (KISS1), p53, chromogranin-A (CgA) is particularly relevant. The aim of the study was to determine the role of clinical endoscopic and immunomorphological parameters in patients with DCD and in combination with adenomatous intestinal polyps (APC) and colorectal cancer (CRC). We examined 190 patients with DCD (120), comorbid to CRC (15) and APC (55), and 28 healthy people. According to the results, the expression of p53 in the DCD group with CRC is higher than the average value in the group of healthy subjects (0.34 and 0.16). Expression of the KISS1 receptor (KISS1R) in individuals with DCD in combination with APC was decreased, while in patients with CRC it was